

BEST AVAILABLE COPY

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. September 2001 (13.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/66005 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61B 5/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/CH01/00127**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
28. Februar 2001 (28.02.2001)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
100 11 284.6 8. März 2000 (08.03.2000) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **DISETRONIC LICENSING AG [CH/CH]; Brunnmattstrasse 6, CH-3401 Burgdorf (CH).**
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **REIHL, Bruno [DE/CH]; Eggilrain 14, CH-8832 Wilen b. Wollerau (CH). HAUETER, Ulrich [CH/CH]; Kirchgasse 2, CH-3506 Grosshöchstetten (CH).**
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

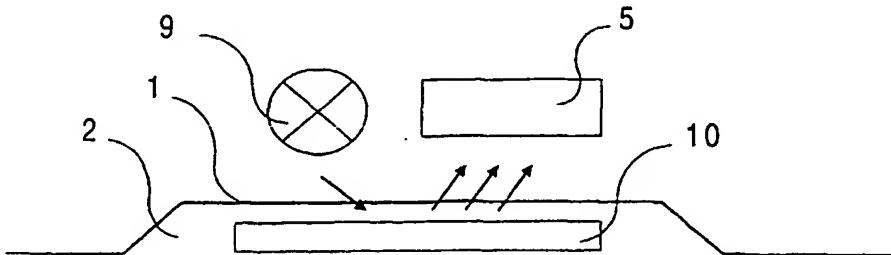
Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DEVICE FOR IN-VIVO MEASUREMENT OF THE CONCENTRATION OF A SUBSTANCE CONTAINED IN A BODY FLUID

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG FÜR EINE IN-VIVO MESSUNG DER KONZENTRATION EINES INHALTSSTOFFS EINER KÖRPERFLÜSSIGKEIT



WO 01/66005 A1

(57) Abstract: The invention relates to a device for in-vivo measurement of the concentration of a substance contained in a body fluid, comprising a light transmitter (4; 6; 10) which transmits light in a sensitive wavelength range for the substance contained in the body fluid and which is to be implanted in living tissue (2); and a light detector (5) which receives the light in a measuring position of the device and emits a signal depending on the light that is received. The concentration of the substance contained in the body fluid can be determined from this signal. The light detector (5) is located in the measuring position outside of the tissue (2).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung für eine In-vivo Messung der Konzentration eines Inhaltsstoffs einer Körperflüssigkeit, mit einem Lichtsender (4; 6; 10), der Licht aus einem für den Inhaltsstoff sensitiven Wellenlängenbereich sendet und für eine Implantation im lebenden Gewebe (2) vorgesehen ist, und einem Lichtdetektor (5), der in einer Messstellung der Vorrichtung das Licht empfängt und in Abhängigkeit von dem empfangenen Licht ein Signal ausgibt, aus dem die Konzentration des Inhaltsstoffs ermittelbar ist. Der Lichtdetektor (5) befindet sich in der Messstellung außerhalb des Gewebes (2).

Vorrichtung für eine In-vivo Messung der Konzentration eines Inhaltsstoffs einer Körperflüssigkeit

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung für eine In-vivo Messung der Konzentration eines Inhaltsstoffs einer Körperflüssigkeit. Vorzugsweise handelt es sich um eine Vorrichtung zur Messung der Glucosekonzentration im Rahmen einer Diabetestherapie.

In der Diabetestherapie eingesetzte Vorrichtungen zur Messung der Glucosekonzentration im Blut oder einer anderen menschlichen Körperflüssigkeit beruhen auf einer chemischen Reaktion zwischen der Glucose und einem Reaktionsmittel. Der Diabetiker sticht sich mit einer Nadel unter die Haut und bringt das an der Einstichstelle durch die Haut dringende Blut mit dem Reaktionsmittel in Kontakt. Das Reaktionsmittel ist auf einem Teststreifen aufgebracht. Der Teststreifen wird mit der Stelle, an der die Reaktion zwischen der Glucose und dem Reaktionsmittel stattgefunden hat, in eine Messaufnahme- und Auswerteeinrichtung eingeführt. Ein in Bezug auf die chemische Reaktion zwischen der Glucose und dem Reaktionsmittel sensitiver Detektor nimmt das Ergebnis der Reaktion auf und gibt in Abhängigkeit von dem Ergebnis der Reaktion ein Signal aus. Aus dem Signal wird die Glucosekonzentration in der Blutprobe ermittelt und optisch angezeigt. Einfachere Messvorrichtungen beruhen auf einem Farbumschlag des Teststreifens, wobei die Einfärbung des Teststreifens ein Maß für die Glucosekonzentration in der Blutprobe ist. Ein Nachteil des Verfahrens ist, dass für jede Messung erneut in die Haut eingestochen werden muss.

In der WO 98/01071 wird eine Messvorrichtung beschrieben, mit der die Glucosekonzentration im Blut oder in der Zwischenzellenflüssigkeit optisch gemessen wird.

Die Vorrichtung umfasst eine Lichtquelle und einen Lichtdetektor, die im Infrarotbereich arbeiten. Die Lichtquelle und der Lichtdetektor sind im menschlichen Gewebe implantiert. Ihre Anordnung ist im implantierten Zustand derart, dass eine Auskopplungsfläche für das Licht und eine Detektorfläche einander im Gewebe unmittelbar gegenüberliegend eine Messstrecke zwischen sich bilden, in der Licht absorbiert wird. Von der Auskopplungsfläche ausgesendetes Licht wird nach dem Passieren der Messstrecke von der Detektorfläche aufgenommen. Dabei wird Infrarotlicht in unterschiedlichen Wellenlängen benutzt und mittels Infrarotspektroskopie ausgewertet. Der Grad der Absorption des Infrarotlichts wird als Maß für die Glucosekonzentration im Blut verwendet. Die Implantation ist mit einem großen invasiven Aufwand verbunden.

Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung, eine Vorrichtung zur Messung eines Inhaltsstoffs einer Körperflüssigkeit zu schaffen, die Probennahmen nicht erfordert und die Belastung für einen Verwender gering hält.

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand von Anspruch 1 gelöst.

Die Erfindung geht von einer Vorrichtung für eine In-vivo Messung der Konzentration eines Inhaltsstoffs einer Körperflüssigkeit aus, die einen Lichtsender und einen Lichtdetektor umfasst. Der Lichtsender sendet Licht aus einem für den Inhaltsstoff sensitiven Wellenlängenbereich und ist für eine Implantation in lebendem Gewebe vorgesehen, d. h. er ist gewebeverträglich ausgebildet. Die Ausrichtung des Lichtsenders und des Lichtdetektors ist in einer Messstellung der Vorrichtung derart, dass der Lichtdetektor das Licht von dem Lichtsender empfängt. Der Lichtdetektor gibt in Abhängigkeit von dem empfangenen Licht ein Signal aus, aus dem die Konzentration des Inhaltsstoffs in der Körperflüssigkeit ermittelbar ist. Die Ermittlung der Konzentration aus dem ausgegebenen Signal erfolgt mittels einer nachgeschalteten Auswerteeinrichtung.

Nach der Erfindung befindet sich der Lichtdetektor in der Messstellung außerhalb des Gewebes. Indem nach der Erfindung der Lichtsender ständig im Gewebe plaziert, der

Lichtdetektor jedoch nicht implantiert ist, wird mit einem minimal invasiven Aufwand die optische Messung einer physikalischen Größe möglich, die ein Maß für die zu ermittelnde Konzentration des Inhaltsstoffs darstellt. In diesem Sinne wird die Konzentration gemessen. Der Lichtsender ist vorteilhafterweise in der Nähe der Hautoberfläche implantiert, allerdings derart, dass das Licht vom Lichtsender durch eine Schicht mit interzellulärer Körperflüssigkeit zu dem äußeren Lichtdetektor dringt.

Der Lichtsender wird unter der Epidermis angeordnet. Der Lichtsender ist bevorzugt in solch einer Tiefe implantiert, dass eine der Hautoberfläche zugewandte Lichtabstrahlfläche des Lichtsenders zu der Hautoberfläche einen Abstand von vorzugsweise höchstens 10 mm, besonders bevorzugt höchstens 7 mm aufweist. Der Mindestabstand entspricht der Dicke der Epidermis, d.h. in etwa 0.3 mm.

Der Inhaltsstoff, dessen Konzentration ermittelt werden soll, ist vorzugsweise Glucose. Grundsätzlich kann mit der Vorrichtung bei entsprechender Abstimmung des Wellenlängenbereichs des Lichts und entsprechender Abstimmung des Lichtsenders und des Lichtdetektors auch die Konzentration eines anderen Inhaltsstoffs der Körperflüssigkeit ermittelt werden.

Dass das für die Messung relevante Licht aus einem sensitiven Wellenlängenbereich stammt, bedeutet, dass dieses Licht mit dem Inhaltsstoff, dessen Konzentration ermittelt werden soll, in einer mittels der Vorrichtung detektierbaren Weise wechselwirkt. Solch eine Wechselwirkung kann insbesondere darin bestehen, dass das Licht nur von dem Inhaltsstoff, dessen Konzentration ermittelt werden soll, oder von den anderen Inhaltsstoffen der Körperflüssigkeit nur in einem schwächeren Maße absorbiert wird, also eine selektive Absorption stattfindet. Stattdessen oder zusätzlich kann der Wellenlängenbereich auch in dem Sinne sensitiv sein, dass in diesem Wellenlängenbereich eine für den betreffenden Inhaltsstoff charakteristische, ausgeprägte und daher detektierbare Polarisation des Lichts stattfindet.

Besonders bevorzugt wird der Lichtsender im implantierten Zustand von außerhalb der Gewebes mit Energie zur Erzeugung des Lichts oder unmittelbar mit Licht gespeist, das außerhalb des Gewebes erzeugt wird.

In der vorgenannten ersten Variante ist der zu implantierende bzw. in der Messstellung implantierte Lichtsender selbst eine Lichtquelle und die Vorrichtung umfasst ferner eine Energiequelle zur Versorgung dieser Lichtquelle mit Energie. Die Energiequelle wird nicht implantiert. Die Energieversorgung erfolgt mittels einer implantierten Verbindungsleitung zwischen der Energiequelle und dem Lichtsender oder leitungslos, vorzugsweise induktiv.

In der vorgenannten zweiten Variante ist der Lichtsender in einem Ausführungsbeispiel ein Lichtleiter und die Vorrichtung umfasst ferner eine Lichtquelle zur Erzeugung des Lichts. In der Messstellung der Vorrichtung speist die Lichtquelle das Licht außerhalb des Gewebes in den Lichtleiter ein. Die Lichtquelle ist mit dem Lichtleiter verbindbar oder permanent verbunden. Der Lichtleiter wird bevorzugt durch eine oder mehrere Glasfasern gebildet. Von der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist nur der Lichtleiter implantiert.

In einem anderen, besonders bevorzugten Ausführungsbeispiel der zweiten Variante ist der Lichtsender ein Reflektor und die Vorrichtung weist ferner eine Lichtquelle zur Erzeugung des Lichts auf, die in der Messstellung das Licht durch die Haut und das darunterliegende Gewebe hindurch zu dem Reflektor sendet. Der Reflektor reflektiert in der Messstellung das von der Lichtquelle empfangene Licht zu dem Lichtdetektor. Die Verwendung eines implantierten Reflektors hat gegenüber der Verwendung eines Lichtleiters den Vorteil, dass eine Verbindungsleitung von dem Lichtsender zur Hautoberfläche nicht implantiert werden muss. Gegenüber einer außerhalb des Gewebes vorgesehenen Energiequelle mit drahtloser Energieversorgung des als Lichtquelle ausgebildeten Lichtsenders weist ein reiner Reflektor als Vorteil auf, dass nicht zusätzlich zum Licht eine weitere Energieform am Ort der Messung in das Gewebe eingespeist wird. Ferner wird die Weglänge des Lichts, die für die Messung genutzt wird, verlängert, d.h. es findet über eine längere Messstrecke die Wechselwirkung mit

dem Inhaltsstoff statt, dessen Konzentration ermittelt werden soll. Im Umkehrschluss kann die Implantationstiefe gering gehalten werden.

Der Reflektor kann als Konzentrator, insbesondere als Parabolreflektor ausgebildet sein.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist der Reflektor wenigstens zwei lichtreflektierende Oberflächen auf. Als Oberfläche wird in diesem Zusammenhang auch eine Materialschicht des Reflektors verstanden, soweit in ihr die Reflektion stattfindet oder diese Schicht die Reflektion beeinflusst. Eine dieser wenigstens zwei Oberflächen bildet eine Messfläche. Die andere der wenigstens zwei Oberflächen bildet eine Referenzfläche. Der Lichtdetektor weist in diesem Fall wenigstens zwei Detektorflächen auf, nämlich eine Detektorfläche für den Empfang des von der einen Oberfläche reflektierten Lichts und die andere Detektorfläche für den Empfang des von der anderen Oberfläche reflektierten Lichts. Aus dem von der Messfläche reflektierten Licht bildet der Detektor ein Messsignal und aus dem von der Referenzfläche reflektierten Licht ein Referenzsignal. Die Konzentration des Inhaltsstoffs wird durch Vergleich des Messsignals mit dem Referenzsignal ermittelt, insbesondere durch Bildung der Differenz oder des Verhältnisses aus Messsignal und Referenzsignal. Das Messsignal ist in einem Fall abhängig von der Konzentration des Inhaltsstoffs sowie von den weiteren Einflüssen, insbesondere den Hauteigenschaften und den Eigenschaften des umgebenden Gewebes einschließlich der weiteren Bestandteile der Körperflüssigkeit. Das Referenzsignal ist in diesem Fall idealerweise nur von den äußeren Einflüssen, insbesondere den genannten, nicht jedoch von der Konzentration des interessierenden Inhaltsstoffs abhängig; zumindest hängt es von der Konzentration des interessierenden Inhaltsstoffs messbar weniger ab als das Messsignal. Insbesondere werden die Einflüsse der Haut mittels des Referenzsignals herausgefiltert. Stattdessen kann die Messfläche auch so gestaltet sein, dass sie eine ausgeprägte Empfindlichkeit nur für den interessierenden Inhaltsstoff hat, und die Referenzfläche weist diese Empfindlichkeit nicht oder in meßbar geringerem Ausmaß auf.

In einer bevorzugten Ausführungsvariante weist der Reflektor wenigstens zwei lichtreflektierende Oberflächen auf, die in einer optischen Eigenschaft in Bezug auf das Licht

aus dem sensiblen Wellenbereich unterschiedlich sind. Besonders bevorzugt verändert eine erste Oberfläche der wenigstens zwei lichtreflektierenden Oberflächen die optische Eigenschaft in Abhängigkeit von der Konzentration eines Inhaltsstoffs der Körperflüssigkeit. Vorzugsweise ändert sie die optische Eigenschaft in Abhängigkeit von dem Inhaltsstoff, dessen Konzentration gemessen werden soll. Grundsätzlich kann die Veränderung jedoch auch in Abhängigkeit von einem anderen bekannten Inhaltsstoff erfolgen, dessen Einfluss auf das Licht in diesem Fall herausgefiltert wird. Eine zweite Oberfläche der wenigstens zwei lichtreflektierenden Oberflächen weist diese Abhängigkeit der gleichen optischen Eigenschaft von dem betreffenden Inhaltsstoff nicht auf. Bei der optischen Eigenschaft, die derart verändert wird, handelt es sich vorzugsweise um den Reflektionsgrad der ersten Oberfläche und/oder um eine Polarisationswirkung. Im letzteren Fall ist die Veränderung der optischen Eigenschaft die Veränderung der Polarisationswirkung der ersten Oberfläche. Die erste Oberfläche kann auch derart ausgebildet sein, dass mehrere ihrer optischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Konzentration des betreffenden Inhaltsstoffs verändert werden.

Die Ausbildung von lichtreflektierenden Oberflächen, die sich in wenigstens einer optischen Eigenschaft voneinander unterscheiden, kann durch eine Beschichtung oder eine gezielte Strukturierung oder eine Strukturierung plus Beschichtung wenigstens einer der Oberflächen erzielt werden. Die Änderung einer optischen Eigenschaft in Abhängigkeit von der Konzentration eines Inhaltsstoffs der Körperflüssigkeit kann im Wege einer chemischen Reaktion des betreffenden Inhaltsstoffs mit der ersten Oberfläche erfolgen. Bevorzugt wird die Änderung der optischen Eigenschaft jedoch allein durch eine reversible Anlagerung des Inhaltsstoffs an der ersten Oberfläche, d.h. durch eine Fixierung ohne chemische Bindung, erreicht. Ändert sich die Konzentration des Inhaltsstoffs in der den Reflektor benetzenden Körperflüssigkeit, so ändert sich auch der Flächenanteil der ersten Oberfläche, auf dem der Inhaltsstoff sich anlagert, und/oder es ändert sich die Schichtdicke der Anlagerung des Inhaltsstoffs. Es erfolgt somit eine Anlagerung in Abhängigkeit von der Konzentration des betreffenden Inhaltsstoffs in der Körperflüssigkeit.

In einer bevorzugten weiteren Ausführungsvariante sind die Messfläche und die Referenzfläche auf unterschiedlichen Niveaus in Bezug auf eine gemeinsame Niveauplätze angeordnet. Die gemeinsame Niveauplätze wird im implantierten Zustand des Reflektors durch die Hautoberfläche gebildet. Die Referenzfläche ist im implantierten Zustand besonders bevorzugt unmittelbar unter der Haut angeordnet, während die Messfläche ein Stück weit tiefer im Gewebe angeordnet ist, so dass zwischen der untersten Hautschicht und der Messfläche Körperflüssigkeit in einer für die Messung ausreichenden Schichtdicke vorhanden ist.

Vorzugsweise sind der Lichtsender und der Detektor in der Messstellung relativ zueinander räumlich festgelegt. Bevorzugt sind sie mechanisch miteinander verbunden. Bevorzugt ist mit dem Lichtsender ein Verbindungselement verbunden, das zusammen mit dem Lichtsender implantiert wird, derart, dass es im implantierten Zustand des Lichtsenders durch die Hautoberfläche nach außen ragt. An seinem außerhalb des Gewebes befindlichen Teil ist das Verbindungselement für eine Verbindung mit dem Detektor vorbereitet. Es kann allerdings der Detektor auch bereits vor der Implantation über das Verbindungselement mit dem Lichtsender verbunden sein. In einer bevorzugten Ausführung ist auch eine außerhalb des Gewebes verbleibende Lichtquelle oder Energiequelle in der Messstellung an dem Verbindungselement festgelegt. Das Verbindungselement kann ein einfacher Bolzen sein.

Der Lichtsender kann insbesondere an einer Hautdurchlassvorrichtung befestigt sein, die als permanenter Körperport implantierbar ist, beispielsweise für eine Langzeitversorgung mit einem Medikamentenfluid. Der Lichtsender wird zusammen mit der Hautdurchlassvorrichtung implantiert und erfordert keine gesonderte Implantation. Die Hautdurchlassvorrichtung kann mit Vorteil auch gleichzeitig als Trägerplattform für den Detektor und gegebenenfalls auch als Trägerplattform für eine Lichtquelle oder eine Energiequelle dienen, die der Versorgung des Lichtsenders mit Licht oder Energie von außerhalb des Gewebes dient. Der Lichtsender kann integrierter Bestandteil der Hautdurchlassvorrichtung sein. Insbesondere kann ein Verankerungsteil der Hautdurchlassvorricht, das der Verankerung der Hautdurchlassvorrichtung in dem Gewebe dient, eine Trägerplattform für den Lichtsender

bilden. Eine besonders geeignete Hautdurchlassvorrichtung ist beispielsweise aus der EP 0 867 197 A3 der Anmelderin bekannt. Insbesondere kann der Lichtsender in der Verankerungsplatte dieser Hautdurchlassvorrichtung eingelassen oder daran befestigt sein. Gegebenenfalls ist die Verankerungsplatte dieser Hautdurchlassvorrichtung im Bereich eines eingelassenen Lichtsenders geeignet zur Hautoberfläche zu orientieren, d.h. insbesondere bereichsweise parallel zur Hautoberfläche zu orientieren.

Die erfindungsgemäße Messvorrichtung wird vorteilhafterweise in einem Regelkreis einer Pumpe eines Infusionsgeräts verwendet. Das Infusionsgerät trägt ein Benutzer zur kontinuierlichen oder quasi-kontinuierlichen Verabreichung eines medizinischen Wirkstoffs vorzugsweise ständig bei sich. Ein bevorzugtes Beispiel eines Infusionsgeräts ist eine Insulinpumpe. Die Verabreichung erfolgt in Abhängigkeit von der gemessenen Konzentration des Inhaltsstoffs. In der Diabetestherapie als einem bevorzugten Anwendungsgebiet der Erfindung wird mit der Messvorrichtung die Glucosekonzentration gemessen bzw. ermittelt, und in Abhängigkeit davon wird die Pumpe bzw. ein Antrieb der Pumpe geregelt. Die Messvorrichtung dient als Istwertgeber. Hierzu wird das Ausgangssignal des Detektors 5 einer Auswerteeinrichtung zugeführt, entweder per Datenleitung oder drahtlos beispielsweise per Funk. Die Auswerteeinrichtung kann auch körperlich unmittelbar mit dem Detektor verbunden sein. Sie bildet aus dem Messsignal des Detektors ein Istwertsignal für die Regelung der Pumpe. Die Pumpe fördert den Wirkstoff somit unmittelbar in Abhängigkeit von der Größe, die in einem gewünschten Wertebereich gehalten werden soll. Im Falle einer Insulinpumpe ist dies die Glucosekonzentration. Die gemessene bzw. durch Messung ermittelte Konzentration ist somit die Regelgröße der Pumpenregelung.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung werden nachfolgend anhand von Figuren beschrieben. Es zeigen:

- Fig. 1 eine Messvorrichtung mit einem implantierten Lichtwellenleiter,
- Fig. 2 eine Messvorrichtung mit einer implantierten Lichtquelle,
- Fig. 3 eine Messvorrichtung mit einem implantierten Reflektor,

Fig. 4 eine Messvorrichtung mit einem implantierten Reflektor mit zwei unterschiedlichen Reflektorflächen und

Fig. 5 eine Messvorrichtung, bei welcher ein Reflektor mit einem Detektor verbunden ist.

Figur 1 zeigt ein erstes Ausführungsbeispiel einer Vorrichtung für eine In-vivo Messung der Konzentration eines Inhaltsstoffs einer Körperflüssigkeit. Den Inhaltsstoff bildet Glucose und die Körperflüssigkeit ist die interzelluläre Flüssigkeit im Gewebe unmittelbar unter der menschlichen Haut.

Die Vorrichtung umfasst eine Lichtquelle 3, die weißes Licht emittiert, einen Lichtwellenleiter 4 und einen Lichtdetektor 5. Der Lichtwellenleiter 4, der vorzugsweise durch eine Glasfaser oder ein Bündel von Glasfasern gebildet wird, ist in einem menschlichen Gewebe 2 unter der Haut 1 derart implantiert, dass eine Lichtauskopplungsstelle bzw. Lichtabstrahlfläche 4a des Lichtwellenleiters 4 im Gewebe mit der interzellulären Flüssigkeit plaziert ist. Die Lichtabstrahlung erfolgt an der Spitze des Lichtwellenleiters 4. Der Lichtwellenleiter 4 weist an seinem vorderen Ende einen schrägen, glatten Schnitt auf, dessen freie, im implantierten Zustand der Haut 1 zugewandte Schnittfläche die Lichtabstrahlfläche 4a bildet. Die Lichtabstrahlfläche 4a ist im Detail zur Figur 1 dargestellt. Wird der Lichtwellenleiter 4 durch ein Faserbündel gebildet, so wird vorzugsweise auch dessen Lichtabstrahlfläche durch solch eine schräge, glatte Schnittfläche am freien vorderen Ende des Faserbündels gebildet. Der Abstand der Lichtabstrahlfläche 4a beträgt zur Hautoberfläche mindestens 0,3 mm und vorzugsweise nicht mehr als 10 mm, besonders bevorzugt nicht mehr als 7 mm.

Ein konstanter Abstand und damit eine konstante Dicke der Schicht der interzellulären Flüssigkeit bzw. eine Messstrecke konstanter Länge wird vorzugsweise dadurch sichergestellt, dass die Abstrahlfläche 4a des Lichtwellenleiters 4 mittels eines Bolzens, der gleichzeitig als Abstandshalter dient, an der Haut 1 fixiert ist. Der Lichtwellenleiter 4 ist von der Abstrahlfläche 4a weg durch das Gewebe 2 und durch die Haut 1 hindurch nach außen geführt und zur Einkopplung des Lichts mit der außerhalb des Körpers befindlichen Lichtquelle 3

verbunden. Der Lichtdetektor 5 ist mit einer Detektorfläche der Abstrahlfläche 4a zugewandt unmittelbar auf der Haut 1 über der Abstrahlfläche 4a in einer starren Ausrichtung relativ zur Abstrahlfläche 4a angeordnet. Eine starre Verbindung zur fixen Ausrichtung der Detektorfläche des Lichtdetektors 5 in Bezug auf die Abstrahlfläche 4a des Lichtwellenleiters 4 wird vorzugsweise durch den genannten Bolzen zur Befestigung des Lichtwellenleiters 4 gebildet. Die starre Verbindung zwischen dem Lichtdetektor 5 und dem Lichtwellenleiter 4 kann permanent oder lösbar und wiederholt herstellbar ausgebildet sein.

Die Lichtquelle 3 und der Lichtdetektor 5 sind vorzugsweise in einer festgelegten Anordnung miteinander verbunden, insbesondere in einem gemeinsamen Gehäuse untergebracht.

Figur 2 zeigt eine zweites Ausführungsbeispiel, in dem eine Lichtquelle 6 im Gewebe 2 unterhalb der Haut 1 implantiert ist. Die Lichtquelle 6 kann durch eine Lichtquelle für weisses Licht gebildet werden. Vorzugsweise wird sie durch eine Infrarot-Laserdiode oder ein Array von mehreren Infrarot-Laserdioden gebildet. Die implantierte Lichtquelle 6 und der Lichtdetektor 5 des zweiten Ausführungsbeispiels sind wieder in einer fixen Lagebeziehung zueinander angeordnet und entsprechend starr miteinander verbunden oder in einer starren Verbindung zueinander festlegbar. Die Befestigung der Laserdiode 6 kann wiederum mit einem Bolzen erfolgen, wie im ersten Ausführungsbeispiel. Die Lichtquelle 6 wird über eine durch die Haut 1 hindurch nach außen geführte Leitung von einer Energiequelle 7 mit Energie versorgt. Die Energiequelle 7 wird beispielsweise durch eine elektrische Batterie gebildet. Statt einer leitungsgebundenen Energieversorgung kann eine leitungslose Energieversorgung, insbesondere die induktive Vorsorgung mit elektrischer Energie, vorgesehen sein.

In den Ausführungsbeispielen der Figuren 3 und 4 wird der implantierte Lichtsender durch Reflektoren 10 gebildet.

In dem in Figur 3 abgebildeten dritten Ausführungsbeispiel handelt es sich um einen einfachen Reflektor 10 mit einer einzigen Reflektorfläche, die der Haut 1 zugewandt und parallel zur Haut 1 in dem Gewebe 2 plaziert ist. Die Reflektorfläche erstreckt sich zumindest unter der

Epidermis. Der Reflektor 10 dient dazu, das von einer Lichtquelle 9 empfangene Licht zu dem Detektor 5 zu reflektieren. Der Reflektor 10 ist im Gewebe 2 in einer festen Lagebeziehung zum Lichtdetektor 5 und der Lichtquelle 9 plaziert. Zwischen diesen drei Komponenten, nämlich dem Lichtdetektor 5, der Lichtquelle 9 und dem Reflektor 10, besteht bevorzugt eine starre mechanische Verbindung, die vorzugsweise permanent ist, grundsätzlich aber auch lösbar und wieder festlegbar ausgebildet werden kann. Die Festlegung im Gewebe 2 und der Komponenten 5, 9 und 10 relativ zueinander kann wieder mit einem Bolzen erreicht werden.

Die Lichtquelle 9 emittiert im Ausführungsbeispiel weißes Licht. Ebenso bevorzugt kann die Lichtquelle 9 auch durch eine oder mehrere monochromatische Lichtquellen oder eine stufenlos veränderbare monochromatische Lichtquelle gebildet werden. Als monochromatische Lichtquelle wird vorzugsweise ein Laser oder eine Laserdiode bzw. ein Laserdiodenarray verwendet.

In Figur 4 ist eine Weiterentwicklung des Reflektors 10 dargestellt. Der Reflektor 10 dieses vierten Ausführungsbeispiels weist zwei unterschiedliche Reflektorflächen bzw. -schichten 12 und 13 auf. Die Reflektorflächen 12 und 13 werden durch Beschichtung einer Reflektortragstruktur 11 erhalten. Die beiden Reflektorflächen 12 und 13 weisen unterschiedliche Oberflächenstrukturen, insbesondere unterschiedliche Rauigkeiten, auf. Die Oberflächenstrukturen sind so gewählt, dass die eine der beiden Reflektorflächen 12 und 13, beispielsweise die Reflektorfläche 12, ihren Reflektionsgrad in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration in der unmittelbar an die Reflektorfläche 12 angrenzenden interzellulären Flüssigkeit verändert. Die Veränderung erfolgt selektiv nur in oder zumindest eine messbar geringere Abhängigkeit von der Glucosekonzentration. Die andere Reflektorfläche 13 weist solch eine Oberflächenstruktur nicht auf, d.h. ihr Reflektionsgrad weist idealerweise keinerlei oder eine messbar geringere Abhängigkeit von der Glucosekonzentration auf. Die beiden unterschiedlichen Reflektorflächen 12 und 13 sind relativ zu der Lichtquelle 9 und dem Detektor 5 auf der Tragstruktur 11 derart nebeneinander angeordnet, dass die Weglänge des Lichts von der Lichtquelle 9 zur jeweiligen Reflektorfläche und von dort zur Detektionsfläche des Detektors 5 für beide Reflektorflächen

12 und 13 im Mittel gleich lang ist. Durch Messung wird somit das Ausmaß der Änderung des Reflektionsgrads der Reflektorfläche 12 ermittelt und daraus schließlich die Glucosekonzentration in der interzellulären Flüssigkeit über den Reflektorflächen 13 abgeleitet. Die Reflektorfläche 12 und 13 dient als Referenzfläche, da in dem von ihr zum Lichtdetektor 5 reflektierten Licht sämtliche Einflüsse und Informationen enthalten sind, während die andere Reflektorfläche 12 eine Messfläche bildet und selektiv auf den Inhaltsstoff reagiert, dessen Konzentration ermittelt werden soll. Durch Vergleich der von der Messfläche 12 empfangenen Lichtsignale mit den von der Referenzfläche 13 empfangenen Lichtsignalen wird das Ausmaß der Änderung des Reflektionsgrads der Messfläche 12 und daraus die Konzentration des betreffenden Inhaltsstoffs ermittelt, beispielsweise durch Verhältnisbildung oder Differenzbildung der beiden Lichtsignale in einer mit dem Detektor 5 verbundenen Auswerteeinrichtung.

In der Anordnung der Figur 5 sind ein Detektor 5, eine Lichtquelle 9, ein implantierter Reflektor 10 durch ein Verbindungselement B miteinander verbunden. Bei dem Verbindungselement B handelt es sich um einen Verbindungsbolzen, der steif mit dem Reflektor 10 verbunden ist und, im implantierten Zustand, von dem Reflektor 10 aufragt und durch die Hautoberfläche nach außen durchdringt. An dem außerhalb des Gewebes 2 befindlichen Teil des Verbindungselements B sind die Lichtquelle 9 und der Detektor 5 festgelegt. Der Detektor 5, die Lichtquelle 9 und der Reflektor 10 können permanent miteinander verbunden sein, d.h. nicht nur in der gezeigten Messstellung. So könnte die Verbindung des Detektors 5 und der Lichtquelle 9 mit dem Verbindungselement B eine Schwenkverbindung sein. Nach der Implantation des Reflektors 10 würden der Detektor 5 und die damit fest verbundene Lichtquelle 9 in die gezeigte Stellung relativ zum Reflektor 10 geschwenkt und vorzugsweise in dieser Stellung arretiert. Bevorzugter werden der Detektor 5 und die Lichtquelle 9 jedoch erst nach der Implantation des Reflektors 10 an dem Verbindungselement B festgelegt, insbesondere in die gezeigte Stellung verrastet. Das Verbindungselement B kann vorteilhafterweise durch eine Wandung bzw. ein Strukturteil einer Hautdurchlassvorrichtung gebildet werden. Die in Figur 5 dargestellten Komponenten 5, 9 und 10 entsprechen je einzeln den Komponenten 5, 9 und 10 des Ausführungsbeispiels der

Figur 4. Sie können jedoch durch die entsprechenden Komponenten der Ausführungsbeispiele der Figuren 1 bis 3 ersetzt werden.

Als Lichtquelle kann grundsätzlich und insbesondere in sämtlichen Ausführungsbeispielen, einschließlich des zweiten Ausführungsbeispiels mit implantiertter Lichtquelle, eine Lichtquelle für weißes Licht verwendet werden. Stattdessen kann die Lichtquelle auch eine Lichtquelle für monochromatisches Licht sein. In diesem Falle werden vorzugsweise mehrere monochromatische Lichtquellen oder eine stufenlos veränderbare monochromatische Lichtquelle eingesetzt. Bevorzugt wird hierfür Laserlicht verwendet, wobei insbesondere eine Laserdiode oder ein Laserdiodenarray als Lichtquelle zum Einsatz kommt. Wird die Lichtquelle durch ein Laserdiodenarray gebildet, so emittieren die Dioden des Arrays Infrarotlicht jeweils einer anderen Wellenlänge, das nach Empfang durch den entsprechend angepassten Lichtdetektor mittels Infrarot-Spektroskopie analysiert wird, um die Konzentration des Inhaltsstoffs zu ermitteln. Grundsätzlich ist aber auch die Verwendung von LED's anstatt Laserdioden möglich. Die verwendete Lichtquelle emittiert vorzugsweise zumindest im Infrarotbereich oder im nahen Infrarotbereich, d.h. im Wellenlängenbereich von 500 bis 1200 nm. Die Lichtquelle ist in sämtlichen Ausführungsbeispielen vorzugsweise gepulst, um zum einen Energie einzusparen und zum anderen, um die Wärmebelastung im Gewebe so gering wie möglich zu halten.

Der Lichtdetektor wird vorzugsweise durch ein Infrarot-Spektrometer im Bereich von 500 bis 1200 nm gebildet. Grundsätzlich kann der Lichtdetektor 5 aber auch durch einen einfachen Infrarotdetektor gebildet werden.

**Vorrichtung für eine In-vivo Messung der Konzentration eines Inhaltsstoffs einer
Körperflüssigkeit**

Patentansprüche

1. Vorrichtung für eine In-vivo Messung der Konzentration eines Inhaltsstoffs einer Körperflüssigkeit, mit
 - a) einem Lichtsender (4; 6; 10), der Licht aus einem für den Inhaltsstoff sensitiven Wellenlängenbereich sendet und für eine Implantation im lebenden Gewebe (2) vorgesehen ist,
 - b) und einem Lichtdetektor (5), der in einer Messstellung der Vorrichtung das Licht empfängt und in Abhängigkeit von dem empfangenen Licht ein Signal ausgibt, aus dem die Konzentration des Inhaltsstoffs ermittelbar ist,
dadurch gekennzeichnet, dass
 - c) der Lichtdetektor (5) sich in der Messstellung ausserhalb des Gewebes (2) befindet.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtsender (4; 6; 10) im implantieren Zustand von ausserhalb des Gewebes (2) mit dem Licht oder mit Energie zur Erzeugung des Lichts gespeist wird.
3. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtsender (6) eine Lichtquelle (6) ist und die Vorrichtung ferner eine Energiequelle (7) zur Versorgung der Lichtquelle (6) mit Energie von ausserhalb des Gewebes (2) umfasst.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtsender (4) ein Lichtleiter (4) ist und die Vorrichtung ferner eine Lichtquelle (3) zur Erzeugung des Lichts aufweist, die mit dem Lichtleiter (4) verbindbar oder permanent

verbunden ist und in der Messstellung das Licht von ausserhalb des Gewebes (2) in den Lichtleiter (4) eingekoppelt wird.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtsender (10) ein Reflektor (10) ist und die Vorrichtung ferner eine Lichtquelle (9) zur Erzeugung des Lichts aufweist, die in der Messstellung das Licht durch das Gewebe (2) hindurch zu dem Reflektor (10) sendet, der es zu dem Lichtdetektor (5) reflektiert.
6. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass der Reflektor (10) wenigstens zwei lichtreflektierende Oberflächen oder Schichten (11, 12) aufweist, die in einer optischen Eigenschaft in Bezug auf das Licht aus dem für den Inhaltstoff sensitiven Wellenlängenbereich unterschiedlich sind.
7. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass der Reflektor (10) eine lichtreflektierende Oberfläche oder Schicht (11, 12) aufweist, die wenigstens eine ihrer optischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Konzentration eines Inhaltsstoffs der Körperflüssigkeit, vorzugsweise des Inhaltsstoffs, dessen Konzentration gemessen werden soll, verändert.
8. Vorrichtung nach einem der zwei vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der optischen Eigenschaft, die verändert wird, um den Reflektionsgrad und/oder die Polarisationswirkung handelt.
9. Vorrichtung nach einem der vier vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Reflektor wenigstens zwei lichtreflektierende Oberflächen oder Schichten (11, 12) aufweist, die auf unterschiedlichen Niveaus in Bezug auf eine gemeinsame Niveaupläte angeordnet sind, wobei die gemeinsame Niveaupläte im implantierten Zustand des Reflektors durch die Hautoberfläche gebildet wird.
10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtsender (4; 6; 10) und der Lichtdetektor (5) in der Messstellung relativ zueinander fix ausgerichtet miteinander verbunden sind.

11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtsender (4; 6; 10) mit einer Hautdurchlassvorrichtung verbunden oder integrierter Bestandteil einer Hautdurchlassvorrichtung ist, wobei die Hautdurchlassvorrichtung in einem implantierten Zustand einen Körperport für eine Zuführung eines Produktfluids oder eine Abführung einer Körperflüssigkeit bildet.
12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtdetektor (5; 6; 10) mit einer Hautdurchlassvorrichtung verbunden oder integrierter Bestandteil einer Hautdurchlassvorrichtung ist, wobei die Hautdurchlassvorrichtung in einem implantierten Zustand einen Körperport für eine Zuführung eines Produktfluids oder eine Abführung einer Körperflüssigkeit bildet.
13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch die Verwendung zur Ermittlung der Glucosekonzentration, vorzugsweise für eine Diabetestherapie.
14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch die Verwendung als Messvorrichtung in einem Regelkreis einer Pumpe eines Infusionsgeräts zur Verabreichung eines Wirkstoffs, wobei der Wirkstoff in Abhängigkeit von der Konzentration des Inhaltsstoffs dosiert verabreicht wird.

1/2

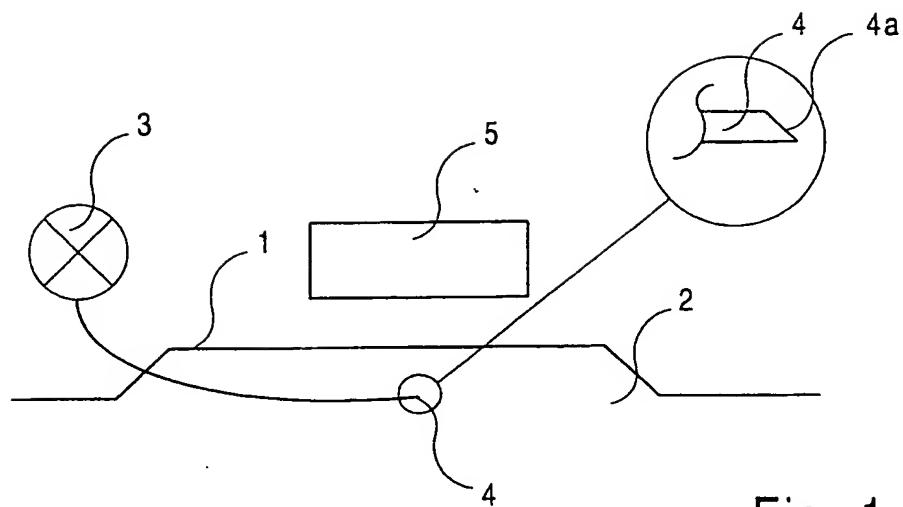


Fig. 1

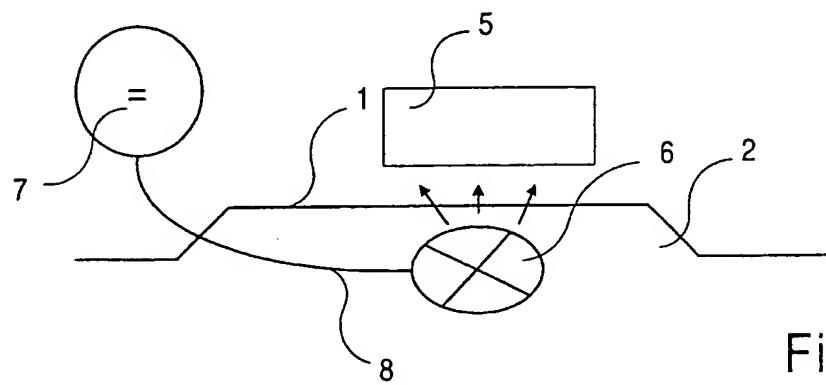


Fig. 2

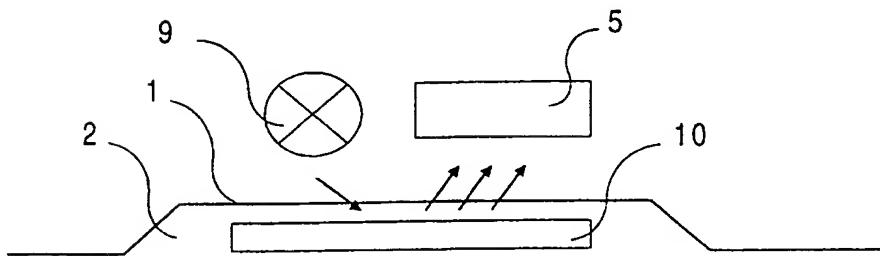


Fig. 3

2/2

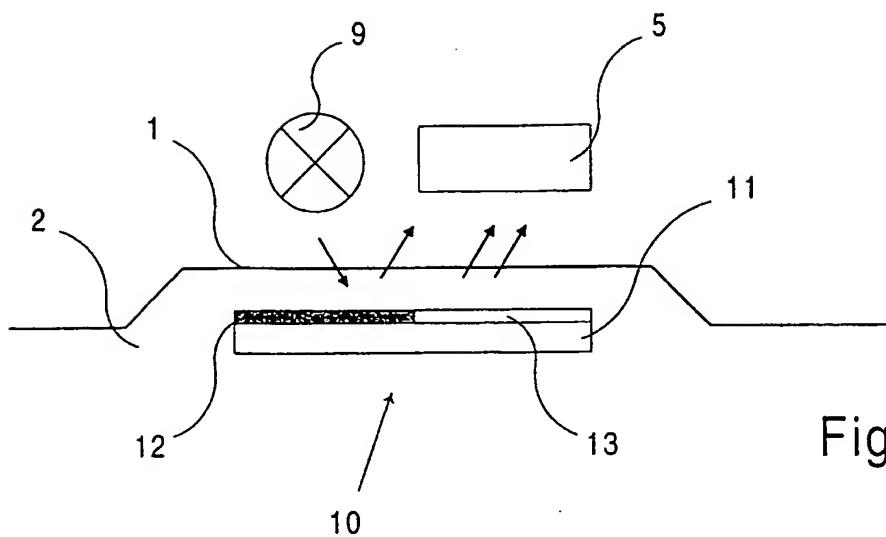


Fig. 4

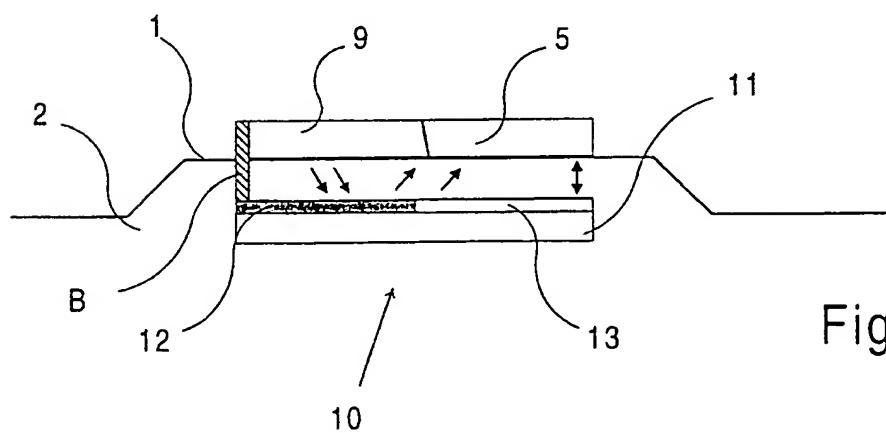


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 01/00127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 31276 A (PALTI YORAM PROF) 23 July 1998 (1998-07-23) page 13, line 19 -page 16, line 13 page 2, line 13 - line 24 ---	1,2,5, 10,13,14
A		3,11,12
X	US 6 011 984 A (VAN ANTWERP WILLIAM PETER ET AL) 4 January 2000 (2000-01-04) column 5, line 30 - line 49 column 15, line 58 -column 16, line 23 ---	1,2,4, 13,14 5,7,8, 11,12
A		
X	WO 95 22927 A (PEYMAN GHOLAM A) 31 August 1995 (1995-08-31) page 12, line 1 -page 13, line 4 ---	1,2,5,13
A	US 4 255 053 A (LUEBBERS DIETRICH W ET AL) 10 March 1981 (1981-03-10) column 2, line 45 -column 3, line 44 ---	1,5-8
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2001

Date of mailing of the international search report

27/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knüpling, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intell. Int'l Application No

PCT/CH 01/00127

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 567 447 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 27 October 1993 (1993-10-27) page 4, line 4 - line 21 -----	1,5,6,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 01/00127

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9831276	A 23-07-1998	US 5846188 A			08-12-1998
		EP 0954238 A			10-11-1999
US 6011984	A 04-01-2000	AU 1058297 A			11-06-1997
		CA 2235738 A			29-05-1997
		EP 0862648 A			09-09-1998
		JP 2000500656 T			25-01-2000
		WO 9719188 A			29-05-1997
WO 9522927	A 31-08-1995	US 5560356 A			01-10-1996
		AU 1926695 A			11-09-1995
		EP 0714260 A			05-06-1996
US 4255053	A 10-03-1981	DE 2720370 A			16-11-1978
		AT 323078 A			15-08-1984
		CH 637767 A			15-08-1983
		DK 196278 A, B,			07-11-1978
		FR 2389887 A			01-12-1978
		GB 1602245 A			11-11-1981
		JP 1585581 C			31-10-1990
		JP 2002097 B			16-01-1990
		JP 54017064 A			08-02-1979
		JP 1057148 A			03-03-1989
EP 0567447	A 27-10-1993	AT 399229 B			25-04-1995
		AT 83892 A			15-08-1994
		AT 142450 T			15-09-1996
		DE 59303708 D			17-10-1996
		JP 2061744 C			10-06-1996
		JP 6063050 A			08-03-1994
		JP 7093930 B			11-10-1995
		US 5368027 A			29-11-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH 01/00127

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61B5/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61B		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 31276 A (PALTI YORAM PROF) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Seite 13, Zeile 19 -Seite 16, Zeile 13 Seite 2, Zeile 13 - Zeile 24 ---	1,2,5, 10,13,14
A	US 6 011 984 A (VAN ANTWERP WILLIAM PETER ET AL) 4. Januar 2000 (2000-01-04) Spalte 5, Zeile 30 - Zeile 49 Spalte 15, Zeile 58 -Spalte 16, Zeile 23 ---	3,11,12
X	WO 95 22927 A (PEYMAN GHOLAM A) 31. August 1995 (1995-08-31) Seite 12, Zeile 1 -Seite 13, Zeile 4 ---	1,2,4, 13,14 5,7,8, 11,12
A	US 4 255 053 A (LUEBBERS DIETRICH W ET AL) 10. März 1981 (1981-03-10) Spalte 2, Zeile 45 -Spalte 3, Zeile 44 ---	1,2,5,13
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist! *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besondren Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 19. Juni 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 27/06/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Knüpling, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/CH 01/00127

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 567 447 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 27. Oktober 1993 (1993-10-27) Seite 4, Zeile 4 – Zeile 21 -----	1,5,6,9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: als Aktenzeichen

PCT/CH 01/00127

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9831276	A	23-07-1998	US EP	5846188 A 0954238 A	08-12-1998 10-11-1999
US 6011984	A	04-01-2000	AU CA EP JP WO	1058297 A 2235738 A 0862648 A 2000500656 T 9719188 A	11-06-1997 29-05-1997 09-09-1998 25-01-2000 29-05-1997
WO 9522927	A	31-08-1995	US AU EP	5560356 A 1926695 A 0714260 A	01-10-1996 11-09-1995 05-06-1996
US 4255053	A	10-03-1981	DE AT CH DK FR GB JP JP JP JP	2720370 A 323078 A 637767 A 196278 A, B, 2389887 A 1602245 A 1585581 C 2002097 B 54017064 A 1057148 A	16-11-1978 15-08-1984 15-08-1983 07-11-1978 01-12-1978 11-11-1981 31-10-1990 16-01-1990 08-02-1979 03-03-1989
EP 0567447	A	27-10-1993	AT AT AT DE JP JP JP US	399229 B 83892 A 142450 T 59303708 D 2061744 C 6063050 A 7093930 B 5368027 A	25-04-1995 15-08-1994 15-09-1996 17-10-1996 10-06-1996 08-03-1994 11-10-1995 29-11-1994

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.